

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-110635

(43)公開日 平成9年(1997)4月28日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/00			A 6 1 K 7/00	N B C K
A 2 3 L 1/035			A 2 3 L 1/035	
審査請求 未請求 請求項の数3 F D (全 7 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号	特願平7-299043	(71)出願人	000135324 株式会社ノエビア 兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1
(22)出願日	平成7年(1995)10月23日	(72)発明者	山田 康博 滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株式会社ノエビア滋賀中央研究所内
		(74)代理人	竹井 増美

(54)【発明の名称】 微細エマルション組成物

(57)【要約】

【課題】 安全性が高く、且つ低粘度又は酸性領域においても安定性が高く、さらに塩類をも安定に添加できる微細なエマルション組成物を得る。

【解決手段】 (A)ポリグリセリル脂肪酸エステル、(B)炭素数10～22の2-ヒドロキシ脂肪酸、(C)油及び(D)水を配合し、(A)の(C)に対する重量比を2.0以下、(B)の(C)に対する重量比を0.5以下とすることにより、平均粒子径10～300nmの微細なエマルションが得られる。(A)としては、HLB値が7～15のものが好ましく、分子量の大きいものが好ましい。皮膚刺激性が低く、耐酸性を有しており、さらに耐塩性が高いため、塩類や塩含量の高い成分を安定に配合することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (A) ポリグリセリル脂肪酸エステル、(B) 炭素数10～22の2-ヒドロキシ脂肪酸、(C) 油及び(D) 水を含む、(A)の(C)に対する重量比が2.0以下で、(B)の(C)に対する重量比が0.5以下であり、平均粒子径が10～300nmであることを特徴とする微細エマルジョン組成物。

【請求項2】 アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩より選ばれる1種又は2種以上を配合することを特徴とする、請求項1に記載の微細エマルジョン組成物。

【請求項3】 海藻類の1種又は2種以上の抽出物を含むことを特徴とする、請求項1又は請求項2に記載の微細エマルジョン組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、安全性が高く、且つ低粘度又は酸性領域においても安定性の高い微細エマルジョン組成物に関する。さらに詳しくは、ポリグリセリル脂肪酸エステルと、炭素数10～22の α 位に水酸基を有する脂肪酸とを油の重量比に対して特定量配合して成り、耐塩性及び耐酸性が高く、塩類の他、塩含量の高い海藻等の抽出物を安定に配合できる微細エマルジョン組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】従来より、医薬品、化粧品、食品等の分野において、エマルジョン製剤は非常に用いられており、特にその外観の透明性或いは半透明性や、粒子の微細さにより、マイクロエマルジョン等の微細なエマルジョンが求められている。

【0003】かかる微細エマルジョンとしては、安定な二相領域のマイクロエマルジョンとして、親水性の非イオン性界面活性剤と、一定範囲の炭素数及び有機概念図上の無機性値を有する油の1種又は2種以上と、水とを特定の重量比で含有して成るマイクロエマルジョンが開示されている(特公平6-61454)。

【0004】しかしながら、非イオン性界面活性剤の中には、配合量によって皮膚刺激性や眼粘膜刺激性が認められたり、感作性が認められたりするといった安全性上問題のあるものが存在する。この点、ポリグリセリル脂肪酸エステルは、安全性の高い非イオン性界面活性剤として幅広い分野で使用されてきたが、乳化力が弱く、微細エマルジョンを調製するにはかなり多量を配合する必要があった。油に対する配合量が少ないと、エマルジョンの粒子径が大きくなり、クリーミング等が起こりやすく、特に低粘度の製剤では安定性が悪くなる傾向があった。

【0005】また、乳化安定性を高めるため、高級脂肪酸アルコール等を乳化助剤として配合したりするが、一般にかかる乳化系では塩の添加により乳化安定性が悪くなり、塩類を高濃度に配合することは困難であった。さ

らにpHの変化による影響も少なくなかった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記のような従来の微細エマルジョンにおける問題点を解決し、安全性が高く、且つ特に低粘度下或いは酸性領域でも安定で、塩類や塩を高濃度含有する添加成分等を配合することのできる、微細なエマルジョンを得ることを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記の課題を解決するにあたり、ポリグリセリル脂肪酸エステルの有する高い安全性に着目し、これを界面活性剤として用い、さらに炭素数10～22の α 位に水酸基を有する脂肪酸を乳化助剤として用いることにより、良好な結果を得ることができることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】本発明においては、(A)ポリグリセリル脂肪酸エステルを(C)油に対して重量比で2.0以下、及び(B)炭素数10～22の α 位に水酸基を有する脂肪酸を(C)油に対して重量比で0.5以下となるように配合する。本発明に係る微細エマルジョン組成物の調製方法としては、まず、(A)、(B)及び(C)を混合し加熱して均一に溶解し、これに水溶性成分を溶解して加熱した(D)水を、攪拌しながら徐々に添加して乳化する方法が好ましい。また、通常の方法で予備乳化した後、高圧ホモジナイザー処理を行って調製することもできる。

【0009】本発明において用いる(A)のポリグリセリル脂肪酸エステルとしては、HLB値が7～15のものが好ましく、分子量も大きい方が好ましい。たとえば、ヘキサグリセリルモノラウリン酸エステル、ヘキサグリセリルモノミリスチン酸エステル、ヘキサグリセリルモノパルミチン酸エステル、デカグリセリルモノラウリン酸エステル、デカグリセリルモノミリスチン酸エステル、デカグリセリルモノステアリン酸エステル、デカグリセリルモノイソステアリン酸エステル等が挙げられ、これらより1種又は2種以上を選択して用いる。

【0010】本発明において用いる(B)の炭素数10～22の α 位に水酸基を有する脂肪酸としては、2-ヒドロキシデカン酸(カプリン酸)～2-ヒドロキシドコサン酸(ペヘン酸)までの、 α 位に水酸基を有する直鎖の飽和脂肪酸、2-ヒドロキシ9-デセン酸(カプロレイン酸)等～2-ヒドロキシ-cis-13-ドコセン酸(エルカ酸)等までの α 位に水酸基を有する直鎖モノエン酸、2-ヒドロキシ-cis-9,cis-12-オクタデカジエン酸(リノール酸)、2-ヒドロキシ-trans-9,trans-12-オクタデカジエン酸(リノエライジン酸)等の α 位に水酸基を有するジエン酸、2-ヒドロキシ-cis-9,cis-12,cis-15-オクタデカトリエン酸(リノレン酸)、2-ヒドロキシ-trans-9,trans-12,trans-15-オクタデカトリエン酸(リノレンエライジン酸)等の α 位に水酸基を有するトリエン酸、2-ヒドロキ

シイソバルミチン酸、2-ヒドロキシシイソステアリン酸等の α 位に水酸基を有する分岐鎖脂肪酸などが挙げられ、これらより1種又は2種以上を選択して用いる。

【0011】本発明において用いる(C)の油としては、アボカド油、アルモンド油、オリーブ油等の植物性油類、タートル油、ミンク油等の動物性油類、カカオ脂、モクロー、ヤシ油等の植物性脂肪類、牛脂、豚脂等の動物性脂肪類、硬化油類、カルナウバロウ、キャンデリラロウ、ホホバ油等の植物性ロウ類、ミツロウ、鯨ロウ、ラノリン等の動物性ロウ類、流動パラフィン、ワセリン、イソパラフィン、セレシン、スクワラン等の炭化水素油類、ラウリン酸、バルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸等の脂肪酸類、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ラノリンアルコール等の高級アルコール類、ミリスチン酸オクチルドデシル、イソオクタン酸セチル、トリイソオクタン酸グリセリル等のエステル類、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン等のシリコン油等が挙げられ、これらより1種又は2種以上を選択して用いる。

【0012】本発明における微細エマルジョン組成物において、油相にはさらに酢酸トコフェロール等の抗酸化剤、紫外線吸収剤など油溶性の添加成分を加えることができ、水相にもアスコルビン酸等の水溶性ビタミン類、アミノ酸、多価アルコール、ムコ多糖類、コラーゲン等の保湿剤、防腐剤などを添加することができる。

【0013】本発明において、目的とする微細エマルジョンを得るには、(A)のポリグリセリル脂肪酸エステル配合量を(C)の油に対して重量比で2.0以下とし、且つ(B)の炭素数10~22の α 位に水酸基を有する脂肪酸配合量を(C)の油に対して重量比で0.5以下とする必要がある。

【0014】本発明における微細エマルジョンには、さらに塩類や海藻の抽出物を配合することができる。塩類としては、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩より選ばれる1種又は2種以上が好ましく、たとえば塩化リチウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化レビジウム、塩化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、硫酸ナトリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ストロンチウム、塩化バリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸ストロンチウム、炭酸バリウム、硫酸マグネ

シウム、硫酸カルシウム、硫酸バリウム等が挙げられる。海藻抽出物としては、褐藻類(Phaeophyceae)に属するヒバマタ属(Fucus)、コンブ属(Laminaria)、紅藻類(Rhodophyta)に属するツノマタ属(Chondrus)、スギノリ属(Gigartina)等から精製水、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコールモノブチルエーテル、エタノール又はこれらの混合物等により抽出したものが挙げられ、これらより1種又は2種以上を選択して用いる。

【0015】

【作用】本発明にかかる微細エマルジョン組成物は平均粒子径が10~300nmの微細で均一なエマルジョンであり、特に低粘度の剤型とした場合でも非常に安定で、さらに酸性領域でも安定であり、しかも皮膚に対して低刺激性を示して安全性が高く、また耐塩性にも優れる。

【0016】

【発明の実施の形態】本発明は、乳剤、乳剤型軟膏等の医薬品製剤における基剤、乳液、クリーム等の化粧品、食品用乳剤といった形態で利用される。特に、粘度の低い液状或いはペースト状の製剤に好適である。

【0017】

【実施例】さらに本発明の特徴について、実施例により詳細に説明する。

【0018】まず、(A)ポリグリセリル脂肪酸エステル3.0重量%、(B)炭素数10~22の α 位に水酸基を有する脂肪酸2.0重量%、(C)油10.0重量%、(D)精製水85.0重量%を含有する微細エマルジョンとして、実施例1~実施例10を表1に示す。これに対して、界面活性剤3.0重量%、乳化助剤2.0重量%、油10.0重量%、水85.0重量%を含有する比較例1~比較例5を表2に示した。表2において、比較例1は本発明の(A)成分の替わりにグリセリル脂肪酸エステルを用い、比較例2及び比較例3は、本発明の(B)成分の替わりにそれぞれ炭素数8及び炭素数24の2-ヒドロキシ脂肪酸を用い、比較例4は本発明の(B)成分の替わりに高級脂肪酸アルコールを用い、比較例5は本発明の(A)成分の替わりにポリオキシエチレン鎖を有する非イオン性界面活性剤を、(B)成分の替わりに高級脂肪酸アルコールを用いたものである。

【表1】

実施例	(A)	(B)	(C)
1	ヘキサグリセリルモノ ラウリン酸エステル	2-ヒドロキシ カプリン酸	アボカド油
2	デカグリセリルモノ ラウリン酸エステル	2-ヒドロキシ ウンデカン酸	オリーブ油
3	ヘキサグリセリルモノ ミリスチン酸エステル	2-ヒドロキシ ラウリン酸	硬化油
4	デカグリセリルモノ ミリスチン酸エステル	2-ヒドロキシ ミリスチン酸	ホホバ油
5	ヘキサグリセリルモノ ステアリン酸エステル	2-ヒドロキシ パルミチン酸	流動パラフィン
6	デカグリセリルモノ ステアリン酸エステル	2-ヒドロキシ マルガリン酸	スクワラン
7	デカグリセリルモノ ステアリン酸エステル	2-ヒドロキシ ステアリン酸	オレイルアル コール
8	デカグリセリルモノ イソステアリン酸 エステル	2-ヒドロキシ アラキン酸	ミリスチン酸 オクチル ドデシル
9	デカグリセリルモノ イソステアリン酸 エステル	2-ヒドロキシ ベヘン酸	イソオクタン酸 セチル
10	デカグリセリルモノ イソステアリン酸 エステル	2-ヒドロキシ オレイン酸	ジメチルポリ シロキサン

【表2】

比較例	界面活性剤	乳化助剤	油
1	グリセリルモノ ステアリン酸エステル	2-ヒドロキシ ラウリン酸	スクワラン
2	デカグリセリルモノ ステアリン酸エステル	2-ヒドロキシ カプリル酸	スクワラン
3	デカグリセリルモノ ステアリン酸エステル	2-ヒドロキシ リグノセリン	スクワラン
4	デカグリセリルモノ ステアリン酸エステル	オレイル アルコール	スクワラン
5	ポリオキシエチレン (20)ソルビタンモノ ステアレート	ステアリン アルコール	スクワラン

【0019】上記実施例1～10及び比較例1～5について、平均粒子径を測定し、25℃における保存安定性、塩類として塩化ナトリウム0.5重量%を添加した場合の安定性、エマルジョン組成物のpHを4.0とした場合の安定性、及び皮膚刺激性を調べた。保存安定性は各試料を25℃で3カ月間保存し、エマルジョンの状態を観察して、「○：透明性及び状態の変化を認めない」、「△：濁度の増加が認められる」、「×：濁度の増加が顕著であるか、相分離が認められる」として評価した。塩化ナトリウム添加時の安定性については、塩化ナトリウムを添加した後の状態の変化を観察し、またpH4.0における安定性は、クエン酸によりエマルジョン組成物のpHを4.0に調整した後の状態の変化を観察して、それぞれ上記と同様に評価した。皮膚刺激性は、男性パネラー20名による48時間の閉塞貼付試験を行い、その結果を表3に示す判定基準に従って判定

し、20名の皮膚刺激指数の平均値にて示した。以上の結果を表4にまとめて示した。

【表3】

皮膚の状態	皮膚刺激指数
紅斑を認めず	0
微弱な紅斑発生	1
明確な紅斑発生	2
中程度の紅斑発生	3
著しい紅斑発生	4
浮腫を認めず	0
わずかな浮腫発生	1
明確な浮腫発生	2
中程度の浮腫発生	3
1mmを超える浮腫発生	4

【表4】

試料	平均粒子径 (nm)	保存 安定性	塩添加時の 安定性	pH4.0での 安定性	皮膚 刺激指数
実施例	1	115	○	○	0.05
	2	102	○	○	0.06
	3	120	○	○	0.08
	4	118	○	○	0.06
	5	124	○	○	0.07
	6	133	○	○	0.07
	7	116	○	○	0.09
	8	128	○	○	0.08
	9	106	○	○	0.08
	10	117	○	○	0.07
比較例	1	508	×	×	0.08
	2	345	△	×	1.12
	3	357	△	×	0.13
	4	335	△	×	0.15
	5	226	○	×	1.58

【0020】表4より、本発明の実施例1～10では平均粒子径が102～133nmの均一な微細エマルジョンが得られており、いずれも良好な保存安定性を示し、塩化ナトリウムを添加した場合及びpHを4.0とした場合にも安定性は良好であった。また、皮膚刺激指数はいずれも0.09点以下と、皮膚刺激性も極めて低いことが示された。これに対し比較例1～5では平均粒子径は

実施例に比べて大きく、いずれも塩添加時及びpH4.0での安定性が悪く、比較例1では25℃における保存安定性も良くなかった。また皮膚刺激性については、比較例2と比較例5で若干の紅斑発生と浮腫の発生が認められていた。

【0021】

「実施例11」 保湿液

(1)ヘキサグリセリルモノラウリン酸エステル	2.0 (重量%)
(2)2-ヒドロキシパルミチン酸	0.5
(3)2-ヒドロキシアラキン酸	0.5
(4)ホホバ油	5.0
(5)ソルビトール	8.0
(6)1,3-ブチレングリコール	5.0
(7)ヒアルロン酸ナトリウム	0.2
(8)エタノール	5.0
(9)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(10)香料	0.1
(11)精製水	73.6

製法：(1)～(4)の油相成分を混合、均一とし、75℃に加熱する。一方、(5)、(6)、(9)、(11)の水相成分を混合し、加熱して均一とし75℃に保つ。これを前記油相成分に攪拌しながら徐々に添加して乳化し、冷却後40

℃にて(10)を溶解した(8)を添加し、次いで(7)を添加、混合する。

【0022】

「実施例12」 乳液

(1)デカグリセリルモノミリスチン酸エステル	3.0 (重量%)
(2)2-ヒドロキシウンデカン酸	2.0
(3)2-ヒドロキステアリン酸	3.0
(4)流動パラフィン	10.0
(5)スクワラン	5.0
(6)グリセリン	6.0
(7)ヒドロキシプロピルセルロース	0.1
(8)海藻抽出物	0.2
(9)パラオキシ安息香酸メチル	0.1

(10) 香料	0.1
(11) 精製水	70.5

製法：(1)～(5)の油相成分を混合、均一とし、75℃に加熱する。一方、(6)、(7)、(9)、(11)の水相成分を混合し、加熱して均一とし75℃に保つ。これを前記油相成分に攪拌しながら徐々に添加して乳化し、冷却後40℃にて(8)、(10)を添加、混合する。

【0023】

| 実施例13 | 日焼け止め用ローション

(1) デカグリセリルモノステアリン酸エステル	3.0 (重量%)
(2) 2-ヒドロキシベヘン酸	2.0
(3) 2-ヒドロキシオレイン酸	2.0
(4) イソパラフィン	4.0
(5) ジメチルポリシロキサン	6.0
(6) パラメトキシ桂皮酸2-エチルヘキシル	6.0
(7) 酢酸トコフェロール	0.5
(8) プロピレングリコール	8.0
(9) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(10) 香料	0.1
(11) 精製水	68.3

製法：(1)～(7)の油相成分を混合、均一とし、75℃に加熱する。一方、(8)、(9)、(11)の水相成分を混合し、加熱して均一とし75℃に保つ。これを前記油相成分に攪拌しながら徐々に添加して乳化し、冷却後40℃にて(10)を添加、混合する。

【0024】

| 実施例14 | マッサージ剤

(1) デカグリセリルモノラウリン酸エステル	2.2 (重量%)
(2) デカグリセリルモノイソステアリン酸エステル	1.2
(3) 2-ヒドロキシイソステアリン酸	3.4
(4) ミツロウ	2.0
(5) スクワラン	10.0
(6) ミリスチン酸オクチルドデシル	5.0
(7) グリセリン	5.0
(8) 1,3-ブチレングリコール	5.0
(9) 塩化ナトリウム粒子(粒子径0.1mm)	0.5
(10) 塩化マグネシウム粒子(粒子径0.1mm)	0.5
(11) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(12) 香料	0.1
(13) 精製水	64.0

製法：(1)～(6)の油相成分を混合、均一とし、75℃に加熱する。一方、(7)、(8)、(11)、(13)の水相成分を混合し、加熱して均一とし75℃に保つ。これを前記油相成分に攪拌しながら徐々に添加して乳化し、冷却後40℃にて(12)を添加、混合し、次いで(9)、(10)を分散させる。

【0025】実施例11～14について平均粒子径を測定し、25℃における保存安定性と皮膚刺激性を上記の方法により評価した。同時に男女パネラー各20名を1群とし、各実施例をブラインドにて使用させた際の皮膚の異常の有無を調べた。皮膚の異常としては、痛みやむずかゆさ等の異常な感触の有無と、発赤や発疹等の発生の有無について評価させ、それぞれ「異常な感触を認めない：0点」、「わずかに異常な感触を認める：1

点」、「明確に異常な感触を認める：2点」、「非常に異常な感触を認める：3点」、及び「皮膚の発赤、発疹等を認めない：0点」、「軽症度の皮膚の発赤、発疹等が認められる：1点」、「中症度の発赤、発疹等が認められる：2点」、「重症度の発赤、発疹等が認められる：3点」として点数化し、20名の平均値を求めた。これらの評価を行うにあたり、各実施例においてデカグリセリルモノ脂肪酸エステルをポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアリン酸エステルに、2-ヒドロキシ脂肪酸を各対応する脂肪酸に代替したものを比較例11～14とした。結果は表5に示した。

【0026】

【表5】

試 料	平均粒子径 (nm)	保存 安定性	皮膚 刺激指数	皮膚異常の発生状況	
				異常な感触	発赤、発疹
実施例11	8.8	○	0.03	0.18	0.08
実施例12	15.2	○	0.04	0.21	0.07
実施例13	11.9	○	0.12	0.55	0.32
実施例14	16.6	○	0.18	0.36	0.27
比較例11	2.1	△	0.07	1.84	0.97
比較例12	22.9	△	0.09	1.72	1.04
比較例13	21.7	△	1.06	2.35	1.36
比較例14	22.8	×	1.21	2.28	1.17

本発明の実施例はいずれも中性～弱酸性を示し、粘度の低い製剤であるが、表より、微細なエマルジョンが得られており、良好な保存安定性を示し、皮膚刺激性も低く、使用時においても、異常な感触や皮膚の発赤等を認めたパネラーはわずかであった。これに対して、比較例では平均粒子径は実施例よりやや大きめであるが、保存安定性はあまり良くなく、特に塩を配合した比較例14では状態の劣化が顕著であった。また、いずれも実施例

に比べて高い皮膚刺激性を示し、使用時における皮膚の異常の発生も顕著に認められた。

【0027】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明により低粘度或いは酸性領域においても安定で、且つ皮膚安全性の高い微細なエマルジョンを得ることができた。また、本発明による微細エマルジョンは、耐塩性が高く、塩類や塩類を含む成分を高濃度に配合することが可能である。

フロントページの続き

所	(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示
	A23L	1/337		A23L 1/337	B
	A61K	7/48		A61K 7/48	
		9/107		9/107	C
	B01J	13/00		B01J 13/00	A